

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

# Offenlegungsschrift

(10) DE 198 18 849 A 1

(51) Int. Cl. 6:

A 61 K 7/48

A 61 K 7/50

(30) Unionspriorität:

994/97 28. 04. 97 CH

(71) Anmelder:

Med-Beauty AG, Kilchberg, CH

(74) Vertreter:

Fuchs, Mehler, Weiß, 65189 Wiesbaden

(72) Erfinder:

Gerny, Harald, Zürich, CH

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Formulierungen enthaltend Ester der Glycolsäure zur topischen Behandlung der Haut

(57) Beschrieben wird eine Formulierung umfassend Ester der Glycolsäure sowie mindestens einen pharmazeutischen oder kosmetischen Wirkstoff für die topische Behandlung der Haut. Durch die erfindungsgemäße Formulierung ist ein Verfahren zum Transportieren eines Wirkstoffes in tiefe Schichten der Haut möglich. Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Verbesserung der äußerlichen Erscheinung der Haut durch Verwendung einer Formulierung enthaltend Ester der Glycolsäure sowie mindestens einen kosmetischen Wirkstoff.

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Formulierungen umfassend mindestens einen Ester der Glycolsäure sowie mindestens einen pharmazeutischen und/oder kosmetischen Wirkstoff für die therapeutische oder kosmetische Behandlung der Haut. Bei der erfindungsgemäß verwendeten Formulierung ist die eine Komponente des Esters die Glycolsäure und die andere Komponente ist eine aus Zitronen erhältliche reaktive Verbindung, welche mit der Glycolsäure einen Ester bilden kann. Diese reaktive Verbindung kann ein Alkohol aus Zitronenfrüchten, insbesondere des Zitronenöls, sein bzw. ein Alkohol, welcher durch Umwandlung einer Komponente des Zitronenöls erhältlich ist, oder aber sie kann ebenfalls eine Säure sein, welche mit der Alkoholfunktion der Glycolsäure einen Ester bildet. Im Interesse des einfacheren Verständnisses sollen die erfindungsgemäß verwendeten Ester im folgenden als Glycocitate bezeichnet werden.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Glycocitaten als Bestandteil einer Formulierung, in welcher die Glycocitate einen Wirkstoff in tiefe Schichten der Haut transportieren.

Schließlich betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur kosmetischen Verbesserung der Haut.

Die menschliche Haut kann im Laufe der Jahre eine Vielfalt von Veränderungen bzw. Belastungen erfahren, welche, wie etwa das Altern unter Bildung von unerwünschten Falten, oder dem Ausbilden von Farbpigmenten durchaus keine dermatologisch bedenklichen Konsequenzen nach sich ziehen. Dennoch ist beispielsweise die Entfernung bzw. Bekämpfung von unerwünschten Pigmenten, d. h. Braunfärbungen auf der Haut, Warzen oder auch von Falten aus rein kosmetischen Gründen häufig erwünscht. Andere Veränderungen sind pathologischer Natur und können beispielsweise Karzinome umfassen, deren Behandlung von lebenswichtiger Bedeutung sein kann.

Veränderungen, welche die Haut betreffen werden, sofern sie nicht einen chirurgischen Eingriff erfordern, häufig topisch mit Hilfe von geeigneten Formulierungen behandelt, insbesondere unter Verwendung geeigneter Salben oder auch eines Okklusionsverbandes.

So wird beispielsweise seit langem zur Entfernung von Pigmentflecken bevorzugt zur Technik des Bleichens gegriffen, d. h. ein geeigneter Wirkstoff, z. B. ein Enzymhemmer, ein Redoxmittel oder eine Säure wird zum Zerstören des für das Farbpigment verantwortlichen Farbstoffes herangezogen. Ein lang bekannter und oft verwendeter Wirkstoff ist dabei das Hydrochinon, das bis 1996 in einer Konzentration von 2% als Kosmetikum auf die Haut aufgetragen werden konnte. Seine Eindringtiefe ist allerdings nur sehr begrenzt, so daß der zu erzielende Bleicheffekt auch nur mäßig ist. Demgegenüber bieten Bleichwirkstoffe auf Naturstoff-Basis, insbesondere Fruchtsäuren wie z. B. die Zitronensäure, Salicylsäure, Milchsäure, Glycolsäure und Äpfelsäure den Vorteil tiefer in die Haut einzudringen, um dort ihre bleichende Wirkung zu entfalten. Die Anwendung von Glycolsäure zum Entfärben von Pigmentflecken ist bereits seit einigen Jahren bekannt und besteht darin, daß ein Glycolsäure enthaltendes Präparat auf das Farbpigment aufgetragen wird.

Der Nachteil dieses Bleichverfahrens auf der Grundlage von Glycolsäure besteht in der Tatsache, daß zum vollständigen Entfärben des Pigmentflecks, die Glycolsäure mehrmals appliziert werden muß und insbesondere ist es erforderlich mit hoch konzentrierter Glycolsäure zu arbeiten, um eine zufriedenstellende Wirkung zu erzielen. Käuflich erwerbbare Präparate wie z. B. Tinkturen enthalten bis zu 10% Glycolsäure, während bei klinischer Behandlung, d. h. bei Applikation unter Aufsicht eines behandelnden Arztes, mit Konzentrationen bis zu 70% gearbeitet wird. Zu konzentrierte, nicht neutralisierte Glycolsäure ( $\text{pH} = 2$ ) kann allerdings auf der Haut höchst unerwünschte Reizwirkungen auslösen. Darüber hinaus wird durch das Aufbringen des Präparates, welches als Wirkstoff die Glycolsäure enthält, immer auch gesunde Haut angegriffen und in Mitleidenschaft gezogen. Bei Präparaten mit zu niedriger Säurekonzentration, d. h. neutralisiert ergibt, sich dagegen keine oder nur eine zu geringe Bleichwirkung.

Das oben beschriebene Verfahren beschränkt sich nicht ausschließlich auf Bleichzwecke von Hautpigmenten sondern ist unter anderem zur Behandlung von Alterungserscheinungen, beispielsweise von Falten oder zur Behandlung von Akne, geeignet. Andere Wirkstoffe, welche ebenfalls beispielsweise zellwachstumsfördernd, keratolytisch, antibiotisch oder desinfizierend wirken sind bekannt, allerdings ist auch deren Eindringtiefe häufig so sehr beschränkt, daß sie nicht in der, für den erwünschten Heilungsprozeß oder für die gewünschte kosmetische Wirkung, erforderlichen Tiefe ihre Wirkung entfalten können und damit unbefriedigend sind.

Ziel der vorliegenden Erfindung war es eine kosmetische bzw. pharmazeutische Formulierung bereitzustellen, welche das Transportieren der darin enthaltenden Wirkstoffe aller Art in tiefe Schichten der Haut ermöglicht, wo der Wirkstoff die gewünschte Wirkung entfalten kann.

Ein weiteres Ziel war es eine Formulierung unter Verwendung von Glycocitaten, d. h. von Estern der Glycolsäure bereitzustellen. In den besagten Glycocitaten ist die eine Komponente die Glycolsäure und die andere Komponente ist ein Alkohol oder eine Säure des Zitronenöls bzw. ein Alkohol oder eine Säure, welche durch Umwandlung mittels Oxidation oder Reduktion einer Komponente des Zitronenöls erhältlich ist. Schließlich war es ein Ziel der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Verbesserung der äußerlichen Erscheinung der Haut bereitzustellen.

Diese Ziele werden erfindungsgemäß gemäß den unabhängigen Ansprüchen erreicht. Die bevorzugten Ausführungsformen sind in den abhängigen Ansprüchen aufgeführt.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen zur topischen Behandlung der Haut umfassen eine Kombination aus einem kosmetischen und/oder pharmazeutischen Wirkstoff sowie Glycocitaten, d. h. von Estern der Glycolsäure mit Komponenten von Zitronen, insbesondere des Zitronenöls (lemon oil). Die Glycolsäure (Hydroxyessigsäure) ist eine Verbindung, welche sowohl über eine Säure- als auch über eine Alkoholfunktion verfügt, so daß sie im Prinzip sowohl an ihrer Alkoholgruppe mit einer anderen Säure bzw. Säuregruppe als auch an ihrer Säuregruppe mit einem anderen Alkohol bzw. Alkoholgruppe verestert werden kann. Im Zitronenöl (lemon oil) dagegen sind eine Vielzahl von Naturstoffen enthalten, wie zum Beispiel die aldehydischen Terpenderivate Limonen, Pinen, Terpinen oder Citrale, welche durch Oxidation oder Reduktion in geeignete reaktive Komponenten, z. B. Säuren oder Alkohole umgewandelt werden können. Andererseits sind in Zitronen, insbesondere im Zitronenöl, bereits veresterungsfähige alkoholische Aromastoffe, wie Terpineol oder Terpinen-4-ol, sowie auch veresterungsfähige Carbonsäuren, wie die Zitronensäure enthalten. Die Zitronensäure ist eine Tricarbonsäure, welche außerdem noch eine Alkoholfunktion aufweist so daß sie, wie die Glycolsäure auch, sowohl an ihrer Alkoholfunktion, als auch an ihrer Säurefunktion verestert werden kann.

Bei den in den Formulierungen erfundungsgemäß verwendeten Ester ist die eine Komponente die Glycolsäure und die andere Komponente ist eine aus Zitronen, insbesondere aus Zitronenöl, erhältliche bzw. herstellbare Komponente, welche mit der Alkohol- bzw. Säurekomponente der Glycolsäure einen Ester bilden kann. Entweder weist diese Zitronenöl-Komponente naturgemäß eine veresterungsfähige Alkohol- bzw. Säurefunktion auf, oder die veresterungsfähige Alkohol- bzw. Säurefunktion muß mit einer geeigneten chemischen Umwandlung entsprechend bereitgestellt werden. So muß beispielsweise eine aldehydische Komponente des Zitronenöls, wie etwa das Limonen entweder einer Reduktion unterworfen werden, um eine Alkoholfunktion zu liefern, oder aber eine Oxidation durchlaufen, um eine Säurefunktion zu ergeben. Sowohl die Säurefunktion als auch die Alkoholfunktion ist in der Lage mit der komplementären reaktiven Funktion (d. h. Säure- oder Alkoholfunktion) der Glycolsäure einen Ester zu bilden.

Besonders bevorzugte Ester zur Herstellung der erfundungsgemäßen Formulierungen sind die Glycocitate mit der Bezeichnung Citriglycolat, Glycoli-1-citrat und Glycoli-2-citrat, welche allein oder in Kombination verwendet werden können.

Glycocitate haben den Vorteil eine geringere Reizwirkung und eine stärkere Wirkung auf der Haut aus zulösen als die Glycolsäure selbst. Vor allem haben aber Glycocitate die erfundungsgemäße Wirkung als Vehikel, bzw. als den Wirkstoff tragendes, d. h. transportierendes Mittel zu funktionieren. Die Fähigkeit der Glycocitate die gewünschten Wirkstoffe in tiefe Schichten der Haut zu transportieren umfaßt als unterste Begrenzung das Eindringen des Wirkstoffes unter die Hautoberfläche und als oberste Begrenzung das Vordringen bis in die Lederhaut, d. h. bis zu ungefähr 2 mm unterhalb der Hautoberfläche. Allein sind die Wirkstoffe zu der erwünschten Eindringtiefe nicht in der Lage.

Bei direkter Applikation von Glycolsäure auf der Hautoberfläche wird, durch den Hydro-Lipid-Film auf der Haut, eine teilweise Neutralisierung und damit eine Abschwächung der Glycolsäure bewirkt. Um ein tieferes Eindringen zu ermöglichen, muß die Konzentration von Glycolsäure massiv erhöht werden, was unweigerlich mit Reizungen verbunden ist. Die entsprechenden Ester der Glycolsäure, das heißt die mit Glycocitat bezeichneten Verbindungen, können dagegen ungehindert und mit wenigen Reizungen in die Haut eindringen und den entsprechenden Wirkstoff als Vehikel mittransportieren. In der Epidermis werden die Glycocitate unter Mitwirkung von geeigneten esterspaltenden Enzymen, den so genannten Esterasen zur entsprechenden Glycolsäure verseift.

Die Glycocitate haben neben der Fähigkeit geeignete Wirkstoffe in tiefere Schichten zu transportieren noch die besonders unerwartete Eigenschaft die Wirkung der Wirkstoffe zu potenzieren, d. h. zu verstärken. Diese Fähigkeit zur Wirkungspotenzierung wird allgemein als Synergismus bezeichnet und ist im Fall der Glycocitate auf deren eigene antioxidative, keratolytische, desinfizierende, zellstimulierende und bleichende Wirkung zurückzuführen. Der Synergie-Effekt wird insbesondere dann erzielt, wenn der Wirkstoff selbst eine antioxidative, keratolytische, desinfizierende, zellstimulierende und bleichende Wirkung aufweist.

Im Prinzip kann die erfundungsgemäße Formulierung mehrere Wirkstoffe enthalten, um so gegebenenfalls mehrere Wirkungen auszulösen. So kann beispielsweise die erfundungsgemäße Formulierung einen zellwachstumsfördernden sowie einen bleichenden Wirkstoff enthalten. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Formulierung nur einen einzigen Wirkstoff, um so eine gezielte Behandlung eines Symptoms zu gewährleisten. Wenn ausschließlich ein einziges Symptom behandelt werden soll, beispielsweise die Entfernung von Comedonen, enthält die erfundungsgemäße Formulierung vorzugsweise neben den Glycocitaten ("Glyco-Citrates") nur einen Wirkstoff, d. h. vorzugsweise einen keratolytischen Wirkstoff.

Die für die erfundungsgemäße Formulierung verwendeten Wirkstoffe sind nicht kritisch, sie müssen für die topische Behandlung der Haut eine kosmetische und/oder eine pharmazeutische Wirkung entfalten können und dürfen in der eingesetzten Konzentration keine toxischen oder gesundheitsschädlichen Nebeneffekte haben. Die bevorzugten kosmetischen oder pharmazeutischen Wirkungen, welche durch die Wirkstoffe angestrebt werden sind antioxidative, keratolytische, desinfizierende, zellstimulierende, entzündungshemmende und bleichende Wirkungen.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden die Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorhexidin, Zinkacetat, Zinkoxid, Benzoylperoxid, Sauerstoff, Clindamycin, Erythromycin, Azelainsäure, Econazol, Salicylsäure, Milchsäure, Hydrochinon, Kojicsäure, Tocopherol (Vitamin E), Ascorbinsäure (Vitamin C) und Vitamin A, Steroide und fluorierte Steroide, Hydrocortison sowie Sauerstoff-freisetzende Wirkstoffe.

Hydrochinon, Ascorbinssäure und Kojicsäure sind vor allem als Wirkstoffe für Bleichzwecke bekannt. Demgegenüber können die Vitamine E und A wegen ihrer antioxydativen Wirkung verwendet werden. Clindamycin und Erythromycin sind antibiotisch wirkende Substanzen, Econazol ist ein Wirkstoff, welcher zur Bekämpfung von Pilzerkrankungen geeignet ist und die Salicylsäure, das Chlorhexidin und das Zinkacetat sind desinfizierende Wirkstoffe. Als keratolytische Substanzen können die Milchsäure, die Salicylsäure und die Azelainsäure verwendet werden. Die Azelainsäure kann auch für bakteriostatische Zwecke verwendet werden.

Die erfundungsgemäße Formulierung weist einen Gehalt von Glycocitaten ("Glyco-Citrates") von zwischen 1 bis 70 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 5–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung auf.

Die erfundungsgemäße Formulierung weist einen Gehalt der Wirkstoffe zwischen 0,1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 1 und 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung auf.

Das quantitative Verhältnis der Glycocitate zum Wirkstoff ist keinerlei Einschränkungen unterworfen.

Die erfundungsgemäße Formulierung kann neben den Glycocitaten und dem mindestens einen Wirkstoff außerdem noch pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe, insbesondere kosmetische Zusatzstoffe wie beispielsweise pharmakologisch unbedenkliche Öle, Fette, Dispergier-, Lösungs-, Emulsionsmittel, UV-absorbierende Stoffe, Konservierungsmittel oder Antioxidantien aufweisen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung besteht in der Verwendung von Glycocitaten als Bestandteil einer Formulierung, in welcher die Glycocitate ein Mittel zum Transportieren des mindestens einen Wirkstoffs in tiefe Hautschichten darstellen.

Ein letzter Aspekt der vorliegenden Erfindung liegt in einem Verfahren zur Verbesserung der kosmetischen Erscheinung, d. h. der äußerlichen Erscheinung der Haut. Das erfundungsgemäße Verfahren umfaßt nicht die Bekämpfung pathologischer Veränderungen der Haut, wie beispielweise von Hautkrebs oder Ekzemen, sondern ausschließlich die kos-

nietische Verschönerung der Haut. Das Bleichen von gefärbten Hautpigmenten, die Entfernung, bzw. Verbesserung von Körperhaaren, das Abflachen von Warzen oder Haut falten sind Beispiele für eine rein kosmetische, d. h. das äußerliche Erscheinungsbild verbessernde Behandlung der Haut. Dabei wird erfundungsgemäß die betroffene Haut mit einer Formulierung umfassend mindestens einen kosmetisch aktiven Wirkstoff sowie Glycocitrate behandelt. Die Glycocitrate dienen in der besagten Formulierung als das Mittel, welches den mindestens einen Wirkstoff in tiefe Schichten der Haut trägt und ermöglichen damit die kosmetisch angestrebte Wirkung in tiefen Schichten der Haut. Außerdem verstärken die Glycocitrate die Wirkung des mindestens einen Wirkstoffes im Sinne eines Synergismus.

Bezüglich der Wirkstoff- bzw. Glycocitat-Konzentration der Formulierung für das erfundungsgemäße Verfahren sind die allgemeingültigen Vorschriften bezüglich Kosmetika und Arzneimittel zu beachten. Bis zu einer gewissen Konzentration bzw. Menge sind Wirkstoffe vom Gesetzgeber als Kosmetika zugelassen, während bei höheren Konzentrationen bzw. Mengen eine IKS-Registrierung für die Abgabe und/oder Verwendung der entsprechenden Formulierungen erforderlich ist. Eine kosmetische Wirkung wird folglich mit Formulierungen mit gesetzlich beschränkter Konzentration der Wirkstoffe erzielt, während eine pharmazeutische Wirkung eine Mindestmenge erfordert, um den gewünschten Heileffekt zu bewirken. Der Gesetzgeber geht dabei davon aus, daß kosmetische Mittel über Jahre hinweg ohne fachmännische oder ärztliche Kontrolle angewendet werden können.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des erfundungsgemäßen Verfahrens zur kosmetischen Verbesserung der Haut, wird die kosmetische Menge der Glycocitrate in der Formulierung zwischen 0,1 bis 15 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0,1–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung eingestellt.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der erfundungsgemäßen Formulierung wird die kosmetische Menge der Wirkstoffe zwischen 1 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 1 und 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung eingestellt.

Im erfundungsgemäßen Verfahren kann die Formulierung enthaltend Glycocitrate und mindestens einen Wirkstoff in beliebiger Weise auf die Haut appliziert werden. Besonders bevorzugt ist die Applikation als Emulsion, Lösung, Salbe oder als Creme. Um eine kosmetisch vorteilhafte Wirkung mit Hilfe der erfundungsgemäßen Formulierung zu erzielen, wird bevorzugt ein anhaltender Kontakt der erfundungsgemäßen Formulierung mit der Haut ermöglicht, beispielsweise durch gegebenenfalls wiederholtes Einreiben einer Creme in die Haut. Dadurch wird ein permanentes Eindringen der Wirkstoffe mit Hilfe der Glycocitrate sichergestellt, so daß der gewünschte kosmetische Effekt, d. h. eine Verbesserung der äußerlichen Erscheinungsform der Haut erzielt werden kann. Das Verfahren zur Verbesserung der äußerlichen Erscheinung der Haut, mit Hilfe des mindestens einen kosmetischen Wirkstoffs sowie des den Wirkstoff in tiefe Schichten der Haut transportierenden Mittels, d. h. der Glycocitrate, wird so lange durchgeführt, bis eine kosmetisch vorteilhafte Verbesserung der Haut eingetreten ist.

Im Fall, daß ein anhaltender und intensiver Kontakt der erfundungsgemäßen Formulierung mit der Hautoberfläche erwünscht ist, und um ein Abwischen oder Austrocknen der an der Hautoberfläche aufliegenden erfundungsgemäßen Formulierung zu verhindern, kann beispielsweise auch eine Applikation in Form eines Okklusionsverbandes durchgeführt werden. Dieser besteht darin, daß vorzugsweise eine Abdeckung, beispielsweise in Form einer wasserundurchlässigen Folie, den permanenten Kontakt der Haut mit einem mit der erfundungsgemäßen Formulierung gesättigten Gewebe innerhalb des Pflasters zu gewährleisten.

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung noch weiter erläutern.

40

#### Beispiel 1

Ein Präparat mit Tiefenwirkung zum Bleichen von Pigmentflecken in Form einer Lösung mit folgender Zusammensetzung:

45	Isopropylalkohol	60 g
	Propylenglykol	17 g
	"Glyco-Citrates"	5 g
	Keimfreies Wasser	7 g
	Glycerin	5 g
50	Natriumlaurylsulfat	1 g
	Kojicsäure	2 g
	Ascorbinsäure	3 g

wird direkt auf die betroffene Hautpartie aufgetragen und eingerieben.

55 "Glyco-Citrates" ist ein Markenname der GLY DERM, Bloomfield Hills, MI, USA und wird als eine Kombination der Glycolsäure mit Zitronenöl (lemon oil) mit der Cas. Nr. 8008-56-8 deklariert. "Glyco-Citrates" stellt eine Mischung einer Reihe von Estern der Glycolsäure dar, welche das Citriglycolat, Glycoli-1-citrat und Glycoli-2-citrat umfassen.

Isopropylalkohol, das keimfreie Wasser und Propylenglycol sind die Lösungsmittel, das Glycerin ist ein kosmetischer Zusatz zur Druckübertragung, Erhaltung der Feuchtigkeit und zur Verhinderung von Beschlag. Natriumlaurylsulfat ist ein Netzmittel und die Kojicsäure und die Ascorbinsäure sind die Bleichwirkstoffe.

60 Die erfundungsgemäße Formulierung ist zur Entfernung von Hautpigmenten und damit zur Verbesserung der äußeren Erscheinung der Haut geeignet.

65

#### Beispiel 2

Ein Präparat zur Behandlung von unreiner Haut und Akne in Form einer Lösung wird folgendermaßen hergestellt: 5 g "Glyco-Citrates", 1 g Zinkoxid und 0,3 g Chlorhexidin werden vermengt.

"Glyco"-Citrates" ist ein Markenname der GLY DERM, Bloomfield Hills, MI, USA und wird als eine Kombination

der Glycolsäure mit Zitronenöl (lemon oil) mit der Cas. Nr. 8008-56-8 deklariert. "Glyco-Citrates" stellt eine Mischung einer Reihe von Estern der Glycolsäure dar, welche das Citriglycolat, Glycoli-1-citrat und Glycoli-2-citrat umfassen.

Der wesentliche desinfizierende Wirkstoff ist dabei das Zinkoxid und das Chlorhexidin.

### Beispiel 3

5

Ein Präparat zur Behandlung einer Hautpartie mit eingewachsenen Haaren in Form einer Lösung mit folgender Zusammensetzung:

Isopropylalkohol	56 g	10
Propylenglykol	20 g	
"Glyco-Citrates"	5 g	
Keimfreies Wasser	8,7 g	
Glycerin	5 g	
Natriumlaurylsulfat	1 g	15
Chlorhexidin	0,3 g	
Erythromycin	4 g	

wird direkt auf die betroffene Hautpartie aufgetragen und eingerieben.

"Glyco-Citrates" ist ein Markenname der GLY DERM, Bloomfield Hills, MI, USA und wird als eine Kombination der Glycolsäure mit Zitronenöl (lemon oil) mit der Cas. Nr. 8008-56-8 deklariert. "Glyco-Citrates" stellt eine Mischung einer Reihe von Estern der Glycolsäure dar, welche das Citriglycolat, Glycoli-1-citrat und Glycoli-2-citrat umfassen.

Isopropylalkohol, das keimfreie Wasser und Propylenglycol sind die Lösungsmittel, das Glycerin ist ein kosmetischer Zusatz zur Druckübertragung, Erhaltung der Feuchtigkeit und zur Verhinderung von Beschlag. Natriumlaurylsulfat ist ein Netzmittel und das Chlorhexidin sowie das Erythromycin sind die für die Behandlung der eingewachsenen Haare geeigneten Wirkstoffe.

### Beispiel 4

Ein Präparat zur Reinigung der Haut in Form einer Lösung mit folgender Zusammensetzung:

30

Keimfreies Wasser	79 g	
"Glyco-Citrates"	5 g	
Fettalkoholethersulfate	3 g	
Glycerinstearat	4 g	35
Natriumlaurylsulfat	4 g	
Diazolidinylharnstoff	1 g	
hydratisiertes Magnesium-Aluminiumsilikat	1 g	
Natriumchlorid	1 g	
Zitronensäure	1 g	40
Salicylsäure	0,7 g	

wird direkt auf die betroffene Hautpartie aufgetragen und eingerieben.

"Glyco-Citrates" ist ein Markenname der GLY DERM, Bloomfield Hills, MI, USA und wird als eine Kombination der Glycolsäure mit Zitronenöl (lemon oil) mit der Cas. Nr. 8008-56-8 deklariert. "Glyco-Citrates" stellt eine Mischung einer Reihe von Estern der Glycolsäure dar, welche das Citriglycolat, Glycoli-1-citrat und Glycoli-2-citrat umfassen.

45

### Patentansprüche

1. Formulierung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Kombination aus mindestens einem Wirkstoff und mindestens einem Ester der Glycolsäure umfaßt.
2. Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der mindestens eine Ester der Glycolsäure aus Komponenten von Zitronen, insbesondere des Zitronenöls, bzw. deren Oxidations- oder Reduktionsprodukte der selben, besteht.
3. Formulierung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten des Zitronenöls mindestens eine Säurefunktion und/oder mindestens eine Alkoholfunktion aufweisen und entweder mit der Säurefunktion und/oder der Alkoholfunktion der Glycolsäure verestert sind.
4. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten des Zitronenöls erst nach Oxidation oder Reduktion mindestens eine Säurefunktion und/oder mindestens eine Alkoholfunktion ausweisen.
5. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Ester Citriglycolat und/oder Glycoli-1-citrat und/oder Glycoli-2-citrat ist.
6. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie genau einen Wirkstoff umfaßt.
7. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der mindestens eine Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Chlorhexidin, Zinkacetat, Zinkoxid, Benzoylperoxid, Clindamycin, Erythromycin, Azelainsäure, Econazol, Salicylsäure, Milchsäure, Hydrochinon, Kojicsäure, Tocopherol (Vitamin E), Ascorbinsäure (Vitamin C), Vitamin A, Hydrocortison, Steroide sowie Sauerstoff-freisetzende Wirkstoffe.

50

55

60

65

8. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge der Ester der Glycolsäure zwischen 1 bis 70 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 5–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung beträgt.
- 5 9. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge der Wirkstoffe zwischen 0,1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 1 und 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung beträgt.
- 10 10. Formulierung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich noch pharmazeutisch annehmbare Zusatzstoffe enthalten sind.
11. Verwendung von Estern der Glycolsäure als einen den Transport von Wirkstoffen in tiefe Schichten der Haut fördernden Bestandteil einer Formulierung.
- 10 12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Ester der Glycolsäure aus Komponenten des Zitronenöls bestehen.
13. Verwendung nach einem der Ansprüche 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Ester der Glycolsäure mit dem mindestens einem Wirkstoff einen synergistischen Effekt erzielt.
- 15 14. Verfahren zur Verbesserung der äußerlichen Erscheinung der Haut, dadurch gekennzeichnet, daß die Haut mit einer Formulierung, umfassend mindestens einen kosmetischen Wirkstoff sowie das den Wirkstoff in tiefe Schichten der Haut transportierende Mittel, den Estern der Glycolsäure, behandelt wird, bis eine kosmetisch vorteilhafte Verbesserung der Haut eingetreten ist.
- 15 16. Verfahren gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Ester der Glycolsäure aus Komponenten des Zitronenöls bestehen.
16. Verfahren gemäß Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß sich die kosmetische Menge der Ester der Glycolsäure in der Formulierung zwischen 0,1 bis 15 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0,1–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung bewegt.
- 20 17. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß sich die kosmetische Menge des mindestens einen Wirkstoffes zwischen 0,1 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0,1 und 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung bewegt.
- 25 18. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 14 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung als Emulsion, Lösung, Salbe oder als Creme in die Haut eingerieben wird.

30

35

40

45

50

55

60

65

**Formulation to promote deep skin penetration - comprises glycolic acid ester and active agent e.g. chlorhexidine, zinc acetate, zinc oxide, benzoyl peroxide, clindamycin, erythromycin, azelaic acid, econazole salicylic acid or hydrocortisone**

**Patent Assignee:** MED-BEAUTY AG

**Inventors:** GERNY H

**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DE 19818849	A1	19981029	DE 1018849	A	19980428	199849	B

**Priority Applications (Number Kind Date):** CH 97994 A ( 19970428)

**Patent Details**

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
DE 19818849	A1		6	A61K-007/48	

**Abstract:**

DE 19818849 A

A formulation (I) comprises at least one active agent and at least one glycolic acid ester. The glycolic acid ester preferably consists of lemon components (preferably lemon oils or their oxidation or reduction products, specifically where the lemon oil component (optionally after oxidation or reduction) contains at least one acid and/or alcohol function and is esterified with the acid and/or alcohol function of glycolic acid). The glycolic acid ester is preferably citriglycolate, glycoli-1-citrate and/or 'glycoli-2-citrate'. The active agent is selected from chlorhexidine, zinc acetate, zinc oxide, benzoyl peroxide, clindamycin, erythromycin, azelaic acid, econazole, salicylic or lactic acid, hydroquinone, kojic acid, vitamin A, C or E, hydrocortisone, steroids and/or oxygen releasing agents. (I) contains 0.1-10 (preferably 1-5) wt.% active agent and 1-70 (preferably 5-10) wt.% glycolic acid ester (optionally together with further additives).

USE - (I) is used for promoting the transport of the active agent into the deep layers of the skin and for improving the external appearance of the skin (claimed) by rubbing in the form of an emulsion, solution, ointment or cream into the skin. (I) is also useful for therapeutic treatment of the skin e.g. bleaching pigmented skin, removing body hair,

eradicating warts or wrinkles, combatting ageing, treating acne, promoting cell growth, keratolytic or antibiotic action and disinfection.

**ADVANTAGE** - The glycolic acid ester ensures that the active agents (A) penetrate deeply into the skin at sufficient concentration to give a strong and lasting effect. In the presence of the glycolic acid ester, the active ingredient can penetrate into the corium (i.e. up to 2 mm deep). The ester is converted into glycolic acid (a known penetration promoter) by enzymes in the skin, but is free of the irritative effects observed with direct application of it. In some cases the glycolic acid ester potentiates the action of the active ingredient.

Dwg.0/0

Derwent World Patents Index

© 2004 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 12153104